

Imunitně zprostředkovaný diabetes mellitus indukovaný checkpoint inhibitory: kazuistiky a klinický přehled pro internisty

Martina Tuháčková, Jan Brož

Interní klinika, 2. LF UK a FN Motol, Praha

Checkpoint inhibitory (immune checkpoint inhibitor – ICI) představují klíčový pokrok v léčbě řady solidních nádorů, avšak jejich použití je spojeno s rizikem vzniku imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs). Mezi vzácné, ale klinicky významné irAEs patří inzulin-dependentní diabetes mellitus (ICI-DM), který fenotypově odpovídá diabetu 1. typu. Tento článek prezentuje dvě kazuistiky pacientů, u nichž došlo k rozvoji ICI-DM v průběhu terapie anti-PD-1 protilátkami (nivolumab, pembrolizumab). První případ ilustruje akutní nástup ICI-DM ve formě diabetické ketoacidózy s pozitivními autoprotilátkami a souběžnou autoimunitní hepatitidou. Druhý pacient s preexistujícím diabetem 2. typu byl původně diagnostikován s dekompenzací již známého onemocnění, až dynamický pokles C-peptidu potvrdil autoimunitní destrukci β -buněk. Diskuze shrnuje současné poznatky o patogenezi, klinickém průběhu a managementu ICI-DM, zdůrazňuje význam sledování C-peptidu a glykemie v průběhu imunoterapie.

Klíčová slova: checkpoint inhibitory, imunitně podmíněné nežádoucí účinky, diabetes mellitus 1. typu, ICI-DM, imunoterapie, autoimunitní toxicita.

Immune-mediated diabetes mellitus induced by checkpoint inhibitors: case reports and clinical overview for internists

Immune checkpoint inhibitors (ICIs) represent a major advancement in the treatment of solid tumors, but their use carries the risk of immune-related adverse events (irAEs). Among the rare but clinically significant irAEs is insulin-dependent diabetes mellitus (ICI-DM), which shares features with type 1 diabetes. This article presents two case reports of patients who developed ICI-DM during anti-PD-1 therapy (nivolumab, pembrolizumab). The first case involved acute onset of ICI-DM with diabetic ketoacidosis, positive autoantibodies, and concurrent autoimmune hepatitis. The second patient, with pre-existing type 2 diabetes, initially presented with hyperglycemia; however, a rapid decline in C-peptide levels later confirmed β -cell autoimmune destruction. The discussion summarizes current knowledge of the pathogenesis, clinical course, and management of ICI-DM, emphasizing the importance of monitoring C-peptide and blood glucose during immunotherapy.

Key words: checkpoint inhibitors, immune-related adverse events, type 1 diabetes mellitus, ICI-DM, immunotherapy, autoimmune toxicity.

Úvod

V posledním desetiletí došlo v oblasti onkologické léčby k zásadnímu posunu díky zavedení imunoterapie, zejména tzv. checkpoint inhibitorů. Tyto monoklonální protilátky blokují regulační molekuly imunitního systému, jako jsou CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte–asso-

ciated antigen 4), PD-1 (programmed death-1) a PD-L1 (programmed death-ligand 1), čímž umožňují aktivaci protinádorové imunitní odpovědi. Vedlejším nežádoucím efektem je však i ztráta tolerance vůči vlastním antigenům, což může vést ke vzniku autoimunitních reakcí (1, 2). Autoimunitní nežádoucí účinky mohou postihnout prakticky

jákýkoli orgán, hovoříme o tzv. imunitně podmíněných nežádoucích účincích (immune-related adverse events (irAEs)) (3). Nejčastější irAEs jsou endokrinní dysfunkce (zejména tyreopatie, hypofyzitida, adrenální insuficience). Mezi ně patří i inzulin-dependentní diabetes mellitus (ICI-DM), který sdílí rysy s diabetem 1. typu (4).

Recentní data ze studií potvrzují, že incidence ICI-DM zůstává nízká, ale riziko stoupá zejména při kombinované terapii checkpoint inhibitory. Incidence se uvádí v rozmezí 0,2–1,9 % (5). Včasná diagnostika a správný terapeutický přístup k irAEs jsou klíčové pro maximalizaci přínosu této inovativní léčby při současném minimalizování jejích rizik (5, 6).

Kazuistiky

Kazuistika 1

Pacientce (68 let) s anamnézou dobře léčené arteriální hypertenze, dyslipidemie a depresivního syndromu byl v květnu 2018 diagnostikován generalizovaný melanom (vícečetné metastázy podkožně, ve svalech, lymfatických uzlinách, plicích a skeletu). V červnu 2018 byla zahájena imunoterapie anti-PD1 (nivolumab). Již v srpnu 2018 kontrolní PET/CT ukázalo výraznou parciální regresi metastáz, svědčící pro výbornou léčebnou odpověď.

V říjnu 2018 (po 4 měsících léčby) byla pacientka hospitalizována pro primozáchyt diabetes mellitus manifestujícího se diabetickou ketoacidózou. V laboratorních odběrech byla prokázána nízká hladina C-peptidu (nalačno 53,1 pmol/l, pozitivní anti-GAD protilátky 104,72 kU/l i anti-IA2 protilátky 30,64 kU/l). Byla zahájena inzulinoterapie – nejprve intravenózně, následně převod na klasický intenzifikovaný inzulinový režim (IIT – bazál-bolus režim) s. c. Po zvládnutí akutního stavu byla pacientka edukována a propuštěna do ambulantní péče s pokračováním IIT a s monitorací glykemie pomocí senzoru kontinuální monitorace glykemie (CGM). Ten měří hladinu glukózy v intersticiální tekutině každých několik minut. Data se ukládají a zobrazují v přehledných grafech. Tyto záznamy pak slouží k vyhodnocení úrovně kontroly diabetu mellitu. Záznam obsahuje ve zvoleném sledovaném období (14/30/90 dní) následující data: průměrnou glykemií, čas v cílovém rozmezí, čas nad a pod cílovým rozmezím, variabilitu glykemie. Čas v cílovém rozmezí neboli TIR (Time In Range) udává, kolik procent času byla glukóza v ideálních hodnotách (zpravidla 3,9–10 mmol/l). Čas nad rozmezím neboli TAR (Time Above Range) pak popisuje, kolik procent času byla glukóza vyšší než cílové rozmezí. Rozděluje se většinou na mírnou hyperglykémii (hodnoty glykemie 10–13,9 mmol/l) a výraznou hyperglykémii (≥ 14 mmol/l). Čas pod rozmezím neboli TBR (Time Below Range) popisuje, kolik procent času byla glukóza nižší než cílové rozmezí.

Zajímavostí v tomto případě je, že souběžně s diabetem se u nemocné rozvinula také autoimunitní hepatitida. Ta však velmi dobře

reagovala na nasazení kortikosteroidů, které byly vysazeny při pozvolné detrakci v průběhu několika týdnů. Pro kombinaci závažných irAEs (DM, hepatitida) byla další imunoterapie ukončena. Pacientka nadále dochází na pravidelné kontroly k diabetologovi a onkologovi. Melanom je dlouhodobě v kompletní remisi, poslední PET/CT 06/2025 (tedy 7 let od stanovení diagnózy) potvrdilo trvalý ústup nemoci. Pacientka je nyní plně inzulinodependentní, ale metabolicky velmi dobře kompenzovaná (Obr. 1). Poslední HbA_{1c} 42 mmol/mol při používání CGM, bez epizod těžkých hypoglykemií. Z dalších irAEs se u pacientky rozvinulo vitiligo. Tato kazuistika ilustruje typický případ ICI-indukovaného DM1 s ketoacidózou u pacientky s vynikající onkologickou odpovědí, zároveň poukazuje na možnost vzniku více autoimunitních komplikací současně.

Kazuistika 2

Pacient, 72 let, s významnou kardiovaskulární anamnézou (ICHs, stp. CABG) a známým diabetes mellitus 2. typu (DM2T) byl léčený pomocí perorálních antidiabetik, dlouhodobě poměrně dobře kompenzován, poslední hodnoty HbA_{1c} se pohybovaly pravidelně okolo 50–53 mmol/mol. V roce 2021 byla nemocnému diagnostikována nádorová duplicita – karcinom prostaty a současně karcinom močového měchýře. Podstoupil nejprve neoadjuvantní chemoterapii, poté v lednu 2022 radikální cystoprostatektomii s pánevní lymfadenektomií, ureteroileostomií dle Bricker. V září 2022 však PET/CT odhalilo metastatickou progresi (nově popisována hypermetabolická ložiska v uzlinách malé pánve). Onkolog indikoval od ledna 2023 systémovou imunoterapii anti-PD1 – pembrolizumabem.

V říjnu 2023, po 4 cyklech pembrolizumabu, byl pacient přijat pro dekompenzaci diabetu. Nebyl v metabolické acidóze (pH 7,32, bikarbonát 19 mmol/l), avšak glykemie při příjmu dosahovala 45 mmol/l. Zpočátku jsme usuzovali, že se jedná o zhoršení známého T2DM než o autoimunitní proces. Hodnota C-peptidu nalačno byla 740 pmol/l, HbA_{1c} 80 mmol/mol, autoprotilátky (anti-GAD, anti-IA2) byly negativní. Byla zahájena intenzivní hydratace, inzulinová terapie intravenózně. Po stabilizaci byl pacient propuštěn s upravenou antidiabetickou medikací, byl ponechán metformin a gliptin, do kombinace přidán 1x denně premixovaný inzulin (kombinace degludek/aspart), který aplikoval před největším jídlem dne, tedy obědem.

Obr. 1. Analýza dat ze CGM – kazuistika 1 (data z posledních 30 dní ke dni kontroly – tj. k 30. 6. 2025)

Čas v rozmezí



Cílové rozmezí:
3,9–10,0 mmol/l

Tab. 1. Kritéria kompenzace diabetu 1. typu podle CGM (dle ČSD z r. 2022) (12)

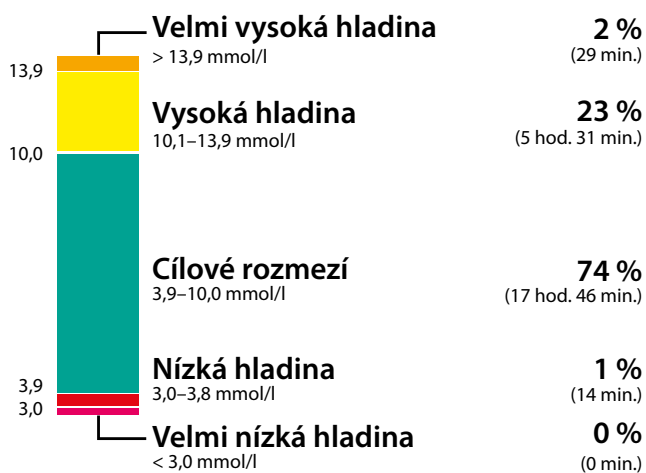
Procento času stráveného v rozmezích	DM1
Cílovém (3,9–10 mmol/l)	> 70 %
Hypoglykémii 1. stupně (3,0–3,8 mmol/l)	< 4 %
Hypoglykémii 2. stupně (< 3,0 mmol/l)	< 1 %
Hyperglykémii 1. stupně (10,1–13,9 mmol/l)	< 25 %
Hyperglykémii 2. stupně (> 13,9 mmol/l)	< 5 %

V následujících týdnech však navzdory zintenzivnění terapie (titrace inzulinoterapie premixovaným inzulinem) byly glykemie nadále vysoké. Kontrolní vyšetření za 3 týdny od propuštění ukázalo hodnotu C-peptidu nalačno jen 20,2 pmol/l. Tento rychlý pokles sekreční schopnosti pankreatu potvrdil imunitní destrukci beta-buněk. Pacient byl proto převeden na intenzifikovaný inzulinový režim (bazál/bolus) – tím se postupně podařilo zlepšit glykemickou kompenzaci. Terapie pembrolizumabem byla pro tento nežádoucí účinek onkologem ukončena. Kontrolní vyšetření (CT v říjnu 2024) naštěstí neprokázalo další progresi nádorového onemocnění, pacient je tedy nadále dispenzarizován v režimu drug holiday (bez aktivní onkologické léčby). Diabetologicky se daří dosahovat výborné kompenzace (TIR 80 %, bez hypoglykemických příhod) na terapii IIT a monitoraci CGM (Obr. 2). Poslední hodnota HbA_{1c} je u nemocného 52 mmol/mol. Tato kazuistika demonstruje, že ICI může vyvolat autoimunitní diabetes i u pacienta s preexistujícím T2DM, přičemž zpočátku se může jevit jen jako zhoršení stávajícího diabetu. Prudký pokles C-peptidu a nutnost léčby inzulinem však odhalí skutečný patofyziologický mechanismus. Případ podtrhuje důležitost sledování C-peptidu při podezření na ICI-DM i u pacientů s DM2T.

Diskuze

Prezentované případy ilustrují klíčové charakteristiky a výzvy spojené s ICI-indukovaným diabetes mellitus. V obou případech šlo o pacienty léčené inhibitory PD-1 (nivolumab nebo pembrolizumab), což odpovídá poznatkům z literatury, že právě anti-PD-1/PD-L1 terapie jsou nejčastěji spjaté s tímto nežádoucím účinkem, zatímco u anti-CTLA-4

Obr. 2. Data ze CGM – kazuistika 2 (data z posledních 30 dní ke dni kontroly – tj. k 26. 5. 2025)



Tab. 2. Klasifikace imunitně podmíněných hyperglykemizujících nežádoucích účinků (10, 11)

Obecná klasifikace irAEs (CTCAE v5.0)	Specifická klasifikace ICI DM
Grade 1 (G1) Mírný – asymptomatický nebo jen mírné příznaky; nevyžaduje léčbu; běžné denní aktivity nejsou ovlivněny	G1 Mírná hyperglykemie bez symptomů
Grade 2 (G2) Středně těžký – symptomy vyžadují minimální, lokální nebo neintenzivní léčbu; částečné omezení běžných denních aktivit	G2 Hyperglykemie s mírnými symptomy (žízeň, polyurie), kompenzace možná ambulantně
Grade 3 (G3) Těžký – symptomy vyžadují hospitalizaci nebo intenzivní léčbu; výrazné omezení běžných aktivit	G3 Těžká hyperglykemie nebo diabetická ketoacidóza (DKA), nutná hospitalizace, i. v. inzulin, rehydratace
Grade 4 (G4) Život ohrožující – urgentní zákrok nutný; stav bezprostředně ohrožující život	G4 Těžká DKA s poruchou vědomí, acidózou, šokem – život ohrožující stav
Grade 5 (G5) Smrt v důsledku nežádoucího účinku	G5 Smrt v důsledku ICI-DM (vzácné, ale popsané v literatuře)

(ipilimumab) je autoimunitní diabetes extrémně vzácný (7). Doba do nástupu diabetu se mezi našimi případy lišila (cca 4 měsíce, 9 měsíců od začátku léčby), což odráží široké rozmezí pozorované i v publikovaných souborech, kde median nástupu ICI-DM se pohybuje v rozmezí 3–6 měsíců, ojediněle byly hlášeny případy nástupu ICI-DM i ve 2–3 letech po zahájení léčby (3, 5, 7). Ve druhém případě se diabetes manifestoval relativně pozdě (až po 9 měsících). To připomíná, že ICI-DM se může objevit jak poměrně brzy po několika dávkách, tak i po téměř roce terapie, což klade nároky na dlouhodobou bdělost lékařů během celé imunoterapie.

Klinická manifestace u obou pacientů byla rozdílná. V prvním případě se jednalo o akutní ketoacidózu, zatímco u pacienta č. 2 šlo zpočátku „jen“ o významnou hyperglykémii bez těžké acidózy. Tato variabilita odpovídá literatuře – ketoacidóza provází zhruba 50–75 % případů ICI-DM (8, 9). Pokud je hyperglykemie zachycena dříve (např. na pravidelné kontrole), může být vzniku ketoacidózy zabráněno včasným zahájením inzulinoterapie. V našem druhém případě došlo následně k progresi do úplného inzulinového deficitu. Toto poukazuje na význam sledování pacientů i po propuštění – dotyčný měl v ambulanci zopakováno vyšetření C-peptidu za 3 týdny, což potvrdilo dynamiku poklesu a vedlo ke včasnému nasazení intenzivního inzulinového režimu. Výskyt specifických protilátek (např. anti-GAD, IA2, ZnT8) u pacientů s ICI-DM je poměrně variabilní a liší se od klasického autoimunitního diabetu 1. typu (T1DM). Negativita protilátek nevylučuje diagnózu ICI-DM. Mechanismus diabetu u ICI se zdá být více cytotoxický (T-lymfocyty) než humorální, což je rozdíl oproti klasickému autoimunitnímu T1DM. Protilátky jsou přítomny pouze u menšiny pacientů s ICI-DM, většina studií udává výskyt positivity protilátek v 20–50 % případů, přičemž nejčastěji detekovanou protilátkou je anti-GAD (glutamátdekarboxyláza) (8, 9).

Výskyt imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs – immune-related adverse events) není automaticky důvodem k trvalému ukončení léčby inhibitory kontrolních bodů imunity (ICI). Záleží na typu, závažnosti a lokalizaci irAE, klinickém stavu pacienta a odpovědi nádoru na terapii. V praxi se přistupuje k terapii individuálně, často s pomocí multidisciplinárního týmu (onkolog, imunolog, internista, endokrinolog aj.). Klasifikace imunitně podmíněných nežádoucích účinků (irAEs) do Grade 1–4 (G1–G4) vychází ze systému CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events (aktuálně verze 5.0) (Tab. 2). Ten se používá k hodnocení závažnosti všech typů nežádoucích účinků, včetně těch způsobených imunoterapií (ICI).

Evropská společnost pro klinickou onkologii (ESMO), Americká společnost klinické onkologie (ASCO) doporučují přerušení nebo ukončení

terapie ICI u Grade 3–4 irAE. Po zlepšení stavu (např. pokles na Grade 1), a pokud není ohroženo zdraví pacienta, lze u některých typů irAE ICI znovu nasadit. V případech život ohrožujících komplikací (např. myokarditida, encefalitida, těžká kolitida s perforací, těžká pneumonitida) se ICI obvykle trvale ukončuje.

S ohledem na riziko ICI-DM je stran monitorace pacientů v léčbě checkpoint inhibitory doporučováno při každé dávce imunoterapie kontrolovat hodnotu glykemie.

Závěr

Z pohledu diabetologa představují tito pacienti určitou zvláštní kategorii „sekundárního T1DM“. Léčebně se řídíme standardy pro T1DM, ale s ohledem na onkologickou diagnózu: např. upřednostňujeme inzulinové režimy a technologie, které minimalizují riziko hypoglykemií. Důraz je proto kladen na monitoring a včasnou intervenci inzulinem. Naše kazuistiky rovněž ukazují význam mezioborové spolupráce v rámci komplexní péče o onkologického pacienta.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Ne. **Poděkování:** N/A. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med* (Internet). 2018;378(2):158-68. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1703481>.
2. Wang D, Saleh RR, Halmos B, West HJ. Immune-related adverse events (irAEs): understanding the side effects of immunotherapy. *Clin Adv Hematol Oncol* (Internet). 2018;16(10):728-35.
3. Barroso-Sousa R, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* (Internet). 2018;4(2):173-82.
4. Clotman K, et al. Programmed Cell Death-1 Inhibitor-Induced Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* (Internet). 2018;103(9):3144-54.
5. Zhou Y, et al. Immune checkpoint inhibitors related diabetes: A comprehensive review. *Front Immunol* (Internet). 2024;15:1448728. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1448728>.
6. Khan AA, et al. ICI-induced diabetes and polygenic risk: Association with type 1 diabetes susceptibility. *Sci Rep* (Internet). 2024;14(1):5681. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-025-89668-9>.
7. Zhan M, Long Q, He J, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced diabetes mellitus: clinical characteristics and risk factors. *Front Immunol* (Internet). 2025;16:1499074. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1499074>.
8. Stamatouli AM, et al. Collateral damage: insulin-dependent diabetes induced with checkpoint inhibitors. *Diabetes* (Internet). 2018;67(8):1471-80.
9. De Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, et al. Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* (Internet). 2019;181(3):363-74. Available from: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0291>.
10. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol* (Internet). 2022;33(12):1217-33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.017>.
11. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 5.0. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services; 2017 (cited 2025 Jul 25).
12. Šumník Z, Prázný M, Pelikánová T, et al. Doporučený postup péče o diabetes 1. typu České diabetologické společnosti ČLS JEP (Internet). Česká diabetologická společnost; 2022 (cit. 15. 12. 2022). Available from: <https://www.diab.cz/dokumenty/doporucenypostup.pdf>.